

· 骨骼肌肉影像学 ·

T₂-mapping 和化学位移成像定量观察正常成人多裂肌内少量脂肪的价值

王玉锦，周舒畅，祝婷婷

【摘要】 目的：探讨 T₂-mapping 和磁共振化学位移成像(CSI)定量观察健康志愿者多裂肌内少量脂肪含量的价值。方法：对 56 名健康志愿者(年龄 22~59 岁)进行腰椎常规 MRI 检查及 T₂-mapping 和 CSI。根据 Goutallier 分级系统，在常规 MRI 图像上进行脂肪浸润分级。用 T₂-mapping 非抑脂序列图像测得的 T₂ 值(非抑脂)减去抑脂序列测得的 T₂ 值(抑脂)得到 T₂ 值(脂肪)。CSI 采用非对称回波的最小二程估算法迭代水脂分离(IDEAL)技术，并在 IDEAL 图像上计算得到脂肪分数 η 。采用多元回归分析和 Pearson 相关分析评价年龄、性别、身高体重指数(BMI)与 T₂ 值(非抑脂)、T₂ 值(脂肪)和脂肪分数 η 的相关性。结果：56 名志愿者的平均 T₂ 值(脂肪)为 (6.1±1.58) ms(95% 置信区间：5.7 ms, 6.6 ms); T₂ 值(非抑脂)为 (44.9±4.66) ms(95% 置信区间：43.8 ms, 46.2 ms)。T₂ 值(脂肪)与年龄、BMI 均具有相关性(P 均 <0.001)，脂肪分数 η 与年龄、BMI 亦具有相关性(P 均 <0.05)，T₂ 值(脂肪)与脂肪分数 η 呈显著相关性($r=0.794, P<0.001$)。结论：T₂-mapping 和 CSI 能识别正常成人肌肉内少量脂肪的差异，所测参数显示出与健康志愿者体格特征的相关性。

【关键词】 非对称回波的最小二程估算法迭代水脂分离技术；骨骼肌；脂肪组织；脂肪浸润；化学位移成像；磁共振成像

【中图分类号】 R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)02-0188-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.02.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Objective measurement of minimal fat in normal multifidus muscle using T₂-mapping and chemical shift imaging IDEAL WANG Yu-jin, ZHOU Shu-chang, ZHU Ting-ting. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 **Objective:** To explore the value of quantitative observation of the variation of fat content in the multifidus muscle of healthy volunteers by T₂-mapping and magnetic resonance chemical shift imaging (CSI). **Methods:** Fifty-six healthy volunteers, age range from 22 to 59 years, were evaluated multifidus muscles with routine MRI examinations, T₂-mapping and CSI. According to the Goutallier grading system, fat infiltration grading was performed on conventional MRI images. T₂ values of fat tissue were obtained by subtracting T₂-mapping images with fat suppression from T₂-mapping images with non-fat suppression. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetric and least-squares estimation (IDEAL) was used in CSI. Fat fraction of η was obtained in IDEAL images. Multiple regression analysis and Pearson correlation were used to assess relationships between among age, sex, BMI, T₂ (non-fat suppression), T₂ (fat) and fat fraction. **Results:** The mean T₂ (fat) value of the 56 volunteers was (6.1±1.58) ms (95% confidence interval: 5.7ms, 6.6ms). The T₂ (non-fat suppression) value was (44.9±4.66) ms (95% confidence interval: 43.8ms, 46.2ms). There was a correlation between among age, BMI, and T₂ (fat) values ($P<0.001$), and between among age, BMI and fat fraction ($P<0.05$). There was a strong correlation between T₂ (fat) values and fat fraction η ($r=0.794, P<0.001$). **Conclusion:** T₂-mapping and CSI might enable detection of minimal variation of fat content in healthy volunteers' multifidus muscles, and quantitative parameters showed correlations with physical characteristics of healthy volunteers.

作者单位：430030 武汉，华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介：王玉锦(1983—)，山东威海人，硕士研究生，主治医师，主要从事胸部影像诊断工作。

通讯作者：祝婷婷，E-mail: zhuting175@163.com

【Key words】 Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetric and least-squares estimation; Skeletal muscle; Adipose tissue; Fatty infiltration; Chemical shift imaging; Magnetic resonance imaging

人体肌肉脂肪的含量与年龄、性别和体重指数 (body mass index, BMI) 等有关^[1,2]。随着年龄的增长, 肌肉含量逐渐减少。肌肉含量减少最早开始于 20 岁^[3]。肌肉含量减少主要表现为肌纤维减少以及脂肪和结缔组织等的增生浸润, 以脂肪增生浸润为主。脂肪浸润是神经肌肉疾病^[4]、长期失神经萎缩、废用和肌肉损伤后遗症^[5]等多种慢性骨骼肌疾患的主要病理过程。肌肉活检是目前测量肌肉内脂肪含量的金标准, 然而有创性限制了其临床应用。因此, 非侵入性的定量评估骨骼肌疾病中的脂肪浸润显得尤为重要。

T_2 -mapping MRI 能通过测量组织中每个体素的横向弛豫时间定量研究组织内成分^[6-10]。骨骼肌的各种成分和分子改变均能影响 T_2 值。既往采用非抑脂 T_2 -mapping 方法的研究结果显示, T_2 值与肌肉的功能状态呈显著相关性^[11,12]。然而非抑脂序列所得 T_2 值同时受脂肪组织和水的影响, 为区分二者的影响, 进一步提高检测的敏感性, 本研究采用 T_2 -mapping 抑脂序列与非抑脂序列所得的脂肪 T_2 值定量检测正常椎旁肌肉中的少量脂肪, 同时采用磁共振化学位移成像 (chemical shift imaging, CSI) 的非对称回波的最小二程估算法迭代水脂分离技术 (iterative decomposition of water and fat with echo asymmetric and least-squares estimation, IDEAL) 对脂肪分数进行定量, 以探讨 T_2 -mapping 和 CSI 技术定量检测少量脂肪的可行性和敏感性, 为主要病理表现为脂肪浸润的肌肉相关疾病提供诊断和疗效评价的客观依据。

材料与方法

1. 研究对象

受检者为 56 名成年健康中青年志愿者。男 31 例, 女 25 例, 年龄 22~59 岁, 平均年龄 (37.4 ± 11.5) 岁。所有受检者均为久坐的伏案工作者, 未定期进行体育锻炼; 均无骨骼肌肉及神经系统疾病, 无手术、外伤史。所有志愿者均遵循知情同意原则, 自愿参加本研究。测量志愿者的身高、体重, 并计算 BMI。

2. MRI 扫描

MRI 扫描采用 GE Signa 3.0T MRI 扫描仪 (Milwaukee, WI, U. S. A.), 8 通道阵列脊柱线圈。扫描体位为仰卧位, 头先进。扫描范围从 Th₁₁ 椎体至 S₂ 椎体水平。常规扫描序列: 矢状面 SE 序列 T₁WI (TR 350 ms, TE 7.0 ms)、矢状面 T₂WI (TR 2050 ms, TE 120 ms)、横轴面 T₁WI (TR 360 ms, TE 10 ms)、横轴

面 T₂WI (TR 3860 ms, TE 107 ms)。

横轴面 T_2 -mapping: 视野为 18 cm × 18 cm, 矩阵为 320 × 256, 激励次数 1, 层厚 4.0 mm, 层间距 1.0 mm, TR 2000 ms, TE 13.9, 27.8, 41.6, 55.5, 69.4, 83.3, 97.2, 111 ms 共 8 个回波, 扫描时间 5 min 12 s。抑脂序列采用频率选择饱和法。

横轴面 IDEAL 技术扫描参数: 视野为 18 cm × 18 cm, 矩阵为 320 × 256, 激励次数 3, 层厚 4.0 mm, 层间距 1.0 mm, TR 2000 ms, TE 85 ms。IDEAL 序列扫描完成后进行重建得到水像、脂像、正相位和反相位图像。所有序列扫描前常规进行匀场。

3. 图像处理方法

所有原始数据均传输至 ADW4.4 工作站, 利用 Fuction tool 软件包对原始数据进行后处理。在横轴面 T₁WI 图像上进行观察, 根据 Goutallier 分级系统对肌肉脂肪进行半定量分级。Goutallier 分级系统根据脂肪与肌肉的比例分为 5 级 (图 1~5^[13]): 0 级为正常肌肉; 1 级为少量脂肪条纹浸润; 2 级为 <50% 的脂肪浸润; 3 级为脂肪与肌肉相等; 4 级为 >50% 的脂肪浸润。

T_2 -mapping: 参考常规 MRI 序列, 以近 L₄ 椎体下终板层面勾画多裂肌的范围为感兴趣区 (ROI), 尽量避开皮下脂肪和骨组织 (图 6a), 将相同 ROI 通过图像匹配复制到 T_2 -mapping 抑脂图像再次测量 T_2 值 (图 6b), 相应部位左、右侧 ROI 测量结果取平均值。皮下脂肪 T_2 值为 0 说明抑脂均匀、完全。肌肉内脂肪的 T_2 值计算见公式(1)。

$$T_2 \text{ 值(脂肪)} = T_2 \text{ 值(非抑脂)} - T_2 \text{ 值(抑脂)} \quad (1)$$

IDEAL 图像信号强度测量: 对同一受检者在相同层面同一位置测量 4 种图像的信号强度, ROI 的选择同 T_2 -mapping。脂肪分数 η 的计算见公式(2), 其中 F 为脂像信号强度, W 为水像信号强度。

$$\text{脂肪分数 } \eta = \frac{F}{W+F} \quad (2)$$

4. 统计学处理

利用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料采用均值士标准差表示。所有数据进行描述性统计, 并采用 Kolmogorov-Smirnov 进行正态性检验。MRI 测量值与年龄、性别、BMI 之间的关系分别采用两两之间的 Pearson 相关分析和多元回归分析。采用 Pearson 相关系数分析 T_2 值、 T_2 值(脂肪)、脂肪分数 η 的相关性。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

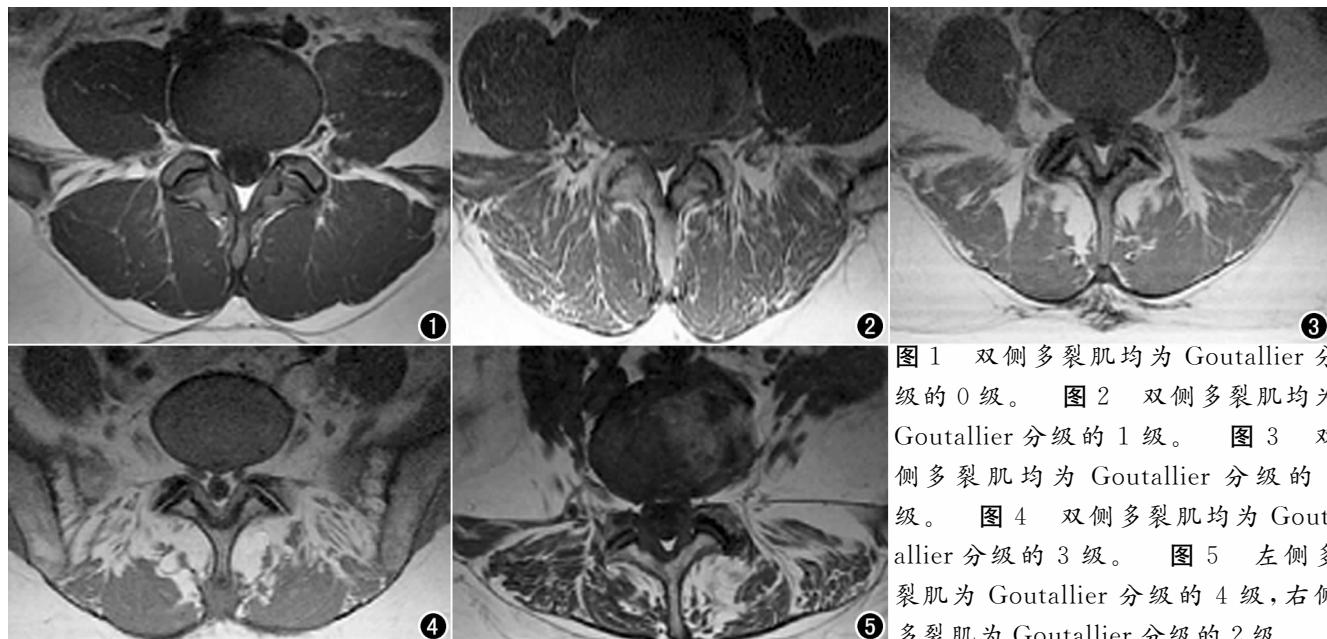


图1 双侧多裂肌均为Goutallier分级的0级。图2 双侧多裂肌均为Goutallier分级的1级。图3 双侧多裂肌均为Goutallier分级的2级。图4 双侧多裂肌均为Goutallier分级的3级。图5 左侧多裂肌为Goutallier分级的4级，右侧多裂肌为Goutallier分级的2级。

结 果

1. 基本资料

56名志愿者的基本资料见表1。根据Goutallier分级系统, L_{4/5}层面多裂肌脂肪浸润程度为0级35例、1级17例和2级4例。

表1 56名志愿者的基本资料

	平均值	范围
年龄(岁)	37.4±11.5	22~59
身高(m)	1.67±0.63	1.56~1.78
体重(kg)	61.5±7.6	46~77
BMI(kg/m ²)	21.90±1.64	17.90~25.13

2. MRI测量指标与年龄、性别、BMI的相关性

计量资料经Kolmogorov-Smirnov检验均满足正

态分布(P 均>0.05)。 $L_{4/5}$ 层面平均 T_2 值(脂肪)为(6.1±1.58)ms(95%置信区间:5.7 ms, 6.6 ms)。 T_2 值(非抑脂)为(44.9±4.66)ms(95%置信区间:43.8 ms, 46.2 ms)。MRI测量指标与年龄、性别、BMI两两之间进行Pearson相关分析的结果见表2。

表2 MRI测量参数与年龄、性别、BMI的相关性

	年龄		性别		BMI	
	r	P	r	P	r	P
T_2 值(非抑脂)	0.455	<0.001*	0.173	0.101	0.515	<0.001*
T_2 值(脂肪)	0.519	<0.001*	0.051	0.355	0.613	<0.001*
脂肪分数 η	0.420	<0.01*	0.053	0.350	0.456	<0.001*

注:r为Pearson相关系数,* $P<0.05$ 。

T_2 值(脂肪)与年龄、BMI显著相关(P 均<0.001)。 T_2 值(非抑脂)与年龄、BMI亦呈显著相关性

(P 均<0.001)。性别与 T_2 值(脂肪)、 T_2 值(非抑脂)之间均未见相关性(P 均>0.05)。脂肪分数 η 为28.39%±5.25%(95%置信区间:27.04%, 29.75%)。年龄、BMI与脂肪分数 η 均具有相关性($P<0.01, P<0.001$)。

3. MRI测量参数与年龄、性别、BMI的多元线性回归分析

多元线性回归分析结果见表3。

表3 MRI测量参数与年龄、性别、BMI的多元回归分析结果

	T_2 值(非抑脂)			T_2 值(脂肪)			脂肪分数 η		
	B	Beta	P	B	Beta	P	B	Beta	P
年龄	0.115	0.282	0.014*	0.044	0.319	0.003*	0.126	0.276	0.031*
性别	3.359	0.361	0.001*	0.811	0.258	0.013*	2.157	0.206	0.095
BMI	1.478	0.521	0.000*	0.548	0.572	0.000*	1.322	0.415	0.003*

注:B为非标准化回归系数,Beta为标准化回归系数,* $P<0.05$ 。

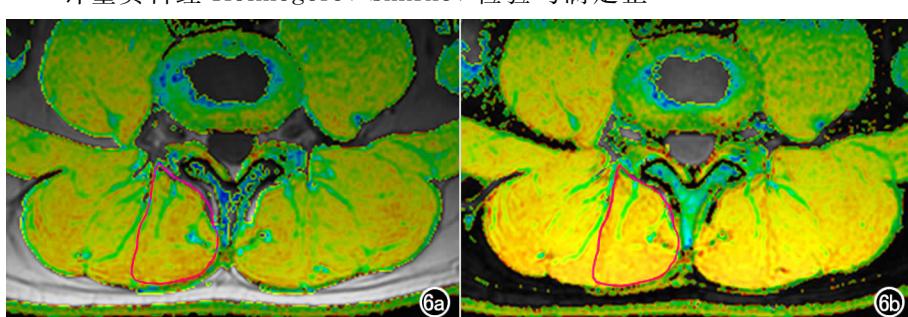


图6 男,24岁。a) T_2 -mapping(非抑脂)伪彩图, T_2 值为40.2ms;b) T_2 -mapping(抑脂)伪彩图, T_2 值为35.9ms。

3. T_2 值(脂肪)、 T_2 值(非抑脂)与年龄、性别、BMI 均呈正相关(P 均 <0.05)；脂肪分数 η 与年龄、BMI 均呈正相关(P 均 <0.05)。

4. MRI 脂肪含量测定参数之间的 Pearson 相关分析结果

T_2 值(脂肪)与脂肪分数 η 间的相关性系数 r 为 0.794($P<0.001$)。

讨 论

椎旁肌肉对维持脊柱稳定性具有重要作用，躯干的正常姿势、位置及脊柱生理弯曲都需要椎旁肌肉长期的紧张来维持。随着年龄的增长，长期的重负荷逐渐导致椎旁肌肉的退变。腰肌退变时，形态学上表现为肌肉体积变小，脂肪沉积；组织学上表现为肌纤维萎缩并由纤维脂肪所替代^[14,15]。Kjaer 等^[16] 调查 412 名 40 岁的成人和 442 名 13 岁的青少年发现，成人组多裂肌发生脂肪浸润占 81%，而青少年组仅占 4%。腰肌的生理退变过程中，脂肪浸润要早于形态学的改变。年轻组(1~30 岁)的多裂肌形态饱满，轮廓平整，肌肉内呈 I 度脂肪浸润，肌内间隙不显示或呈点状/单发线状间隙。老年组(>60 岁)的多裂肌形态萎缩，轮廓凹陷，肌肉内呈 III 度脂肪浸润，表现为多发片状、网格状或羽毛状间隙。随着年龄的增长，多裂肌的形态从饱满向萎缩发展，轮廓也由平整向凹陷转变，肌肉内间隙由不显示或单发线状向多发线状、网格状或羽毛状转变。对于女性来说，这种变化发生得更早，大概在中年(40 岁)就开始出现明显的腰肌脂肪浸润^[17]。

BMI 是基于身高和体重计算而来，通常用于评价身体的脂肪量，是预测皮下和内脏脂肪量的独立因素^[18]。该指标不仅与皮下和内脏脂肪量相关，亦与肌肉脂肪含量相关^[1]。对于无骨骼肌疾患的正常人群，BMI 可作为肌肉内脂肪的预测指标。本研究的多元回归分析结果显示，与年龄、性别相比，BMI 对 MRI 各测量参数的影响程度最大。

T_2 值能反映水与其他大分子的紧密结合程度，肌肉退变的生理过程或病理改变将改变肌肉大分子的结构，从而影响 T_2 值。肌营养不良患者的受累骨骼肌 T_2 值升高^[11]，究其原因，可能与细胞内脂肪沉积有关，因为与肌肉相比，脂肪组织的 T_2 值更高。然而， T_2 值对于疾病的病理生理过程非常敏感，脂肪浸润、炎症和水肿均能影响 T_2 值，此解释不足以令人信服。Arpan 等^[19] 的研究发现，肌营养不良组采用抑脂序列得到的 T_2 值仍高于对照组，预示受累肌肉存在炎症或水肿。受此启发，本研究采用非抑脂序列和抑脂序列计算所得的 T_2 值(脂肪)，作为反映脂肪量的定量指标，并与非抑脂的 T_2 值进行比较研究。

化学位移是指在外磁场的作用下，相同原子核在不同的化学环境中表现不同共振频率的现象。人体中脂肪和水均含有氢核，脂肪中的氢与碳相连，而水中的氢与氧相连，氢核在脂肪和水的化学环境存在差异，从而产生化学位移，脂肪中的¹H 共振频率小于水。根据 CSI 原理，同相位和反相位图像交替出现，在反相位图像上，水脂的混合组织信号将明显衰减，但通过肉眼观察难以准确估算脂肪所占比例，因此需要客观的测定图像信号强度。IDEAL 技术采用非对称采集，并采用最小二程估算法迭代进行后处理，保证足够的信号强度的同时，使水脂分离彻底。CSI 的 IDEAL 技术扫描一次能得到水像、脂像、正相位和反相位 4 种图像。该技术多用于肝脏、胰腺等腹部脏器的脂肪含量及病理改变的相关研究。Paalanne 等^[20] 采用双回波 CSI 对腰痛患者的多裂肌进行大样本研究发现，成人腰痛患者的多裂肌有明显的脂肪浸润。本研究基于 IDEAL 技术测量多裂肌的 4 种图像信号强度，得到的脂肪分数 η 与年龄、BMI 有很好的相关性。

根据 Goutallier 分级系统，本文大多数研究对象 L_{4/5} 层面多裂肌脂肪浸润程度处于相同的级别。由于年龄、性别以及 BMI 的差异，多裂肌的脂肪含量会有细微差别，但常规 Goutallier 分级系统并不能显示这些区别。本研究采用 T_2 -mapping 和磁共振 CSI 的 IDEAL 技术进行定量检测，结果显示 T_2 值(脂肪)与年龄、BMI 具有相关性，脂肪分数 η 与年龄、BMI 同样具有相关性，提示这两种检查技术可用于显示常规图像不易观察到的脂肪浸润量的细微差别。常规图像的脂肪分级为主观评价，仅能反映大体形态的改变，而在腰肌的生理退变过程中，脂肪浸润要早于形态学的改变。 T_2 -mapping 基于测量组织中每个体素的横向弛豫时间得到 T_2 值，CSI 基于化学成分的分析，因此这两种技术检测多裂肌成分的改变更敏感。本研究结果显示 T_2 值(脂肪)与脂肪分数 η 之间的相关性最显著($r=0.794, P<0.001$)，也相互印证了这两项技术用于定量检测肌肉内少量脂肪的效力。

本研究结果显示，与 T_2 值(非抑脂)相比， T_2 值(脂肪)与年龄、BMI 的相关性更高。 T_2 值(脂肪)是 T_2 值(非抑脂)与 T_2 值(抑脂)的差值，不仅剔除了水肿的影响，还将频率、温度、顺磁性的离子以及主磁场的强度等的影响也一并消除，因此 T_2 值(脂肪)与影响肌肉内脂肪含量的固有物理特征相关性更高。磁共振 CSI 的 IDEAL 技术所测得的脂肪分数 η 与年龄、BMI 亦存在相关性，但与 T_2 值(脂肪)相比，其相关系数多偏小，因此笔者认为脂肪分数 η 能反映肌肉内脂肪变化的趋势，但脂肪精确比例的计算有待进一步探讨。

综上,笔者认为 T_2 -mapping 和磁共振 CSI 的 IDEAL 技术均能用于肌肉内少量脂肪的定量,并能反映正常成人年龄、BMI 所引起的肌肉内脂肪含量的细微差别,可为以脂肪浸润为主要病理过程的多种慢性骨骼肌疾患提供诊断和疗效评价的客观依据。

参考文献:

- [1] Komiya H, Mori Y, Yokose T, et al. Effect of intramuscular fat difference on glucose and insulin reaction in oral glucose tolerance test[J]. Atheroscler Thromb, 2006, 13(3):136-142.
- [2] Anderson DE, D'Agostino JM, Bruno AG, et al. Variations of CT-based trunk muscle attenuation by age, sex, and specific muscle [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013, 68(3):317-323.
- [3] Cooper C, Fielding R, Visser M, et al. Tools in the assessment of sarcopenia[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(3):201-210.
- [4] Kinali M, Arechavala-Gomeza V, Cirak S, et al. Muscle histology vs MRI in Duchenne muscular dystrophy[J]. Neurology, 2011, 76(4):346-353.
- [5] Melis B, DeFranco MJ, Chuinard C, et al. Natural history of fatty infiltration and atrophy of the supraspinatus muscle in rotator cuff tears[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(6):1498-1505.
- [6] Johnston JH, Kim HK, Merrow AC, et al. Quantitative skeletal muscle MRI: part 1, derived T_2 fat map in differentiation between boys with duchenne muscular dystrophy and healthy boys[J]. AJR, 2015, 205(2):W207-W215.
- [7] Wang YX, Zhao F, Griffith JF, et al. T_1 rho and T_2 relaxation times for lumbar disc degeneration: an in vivo comparative study at 3.0 Tesla MRI[J]. Eur Radiol, 2013, 23(1):228-234.
- [8] Shiraj S, Kim HK, Anton C, et al. Spatial variation of T_2 relaxation times of patellar cartilage and physisal patency: an in vivo study in children and young adults[J]. Am J Roentgenol, 2014, 202(3):W292-W297.
- [9] 陶虹月,胡忆文,乔洋,等.伴有踝关节外侧副韧带损伤的慢性外侧踝关节不稳患者距骨软骨的 T_2 -mapping 评估[J].放射学实践,2017,32(6):625-629.
- [10] 黄耀渠,赵晓梅,伍琼慧,等.磁共振 T_2 驰豫时间和 ADC 评估腰椎间盘退变的对比研究[J].放射学实践,2016,31(8):773-777.
- [11] Kim HK, Laor T, Horn PS, et al. T_2 -mapping in Duchenne muscular dystrophy; distribution of disease activity and correlation with clinical assessments[J]. Radiology, 2010, 255(3):899-908.
- [12] Gaeta M, Messina S, Mileto A, et al. Muscle fat-fraction and mapping in Duchenne muscular dystrophy: evaluation of disease distribution and correlation with clinical assessments. Preliminary experience[J]. Skeletal Radiol, 2012, 41(8):955-961.
- [13] Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, et al. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan[J]. Clin Orthop Relat Res, 1994, 7(304):78-83.
- [14] Lee JC, Cha JG, Kim Y, et al. Quantitative analysis of back muscle degeneration in the patients with the degenerative lumbar flat back using a digital image analysis: comparison with the normal controls[J]. Spine, 2008, 33(3):318-325.
- [15] Lakadamali H, Tarhan NC, Ergun T, et al. STIR sequence for depiction of degenerative changes in posterior stabilizing elements in patients with lower back pain[J]. Am J Roentgenol, 2008, 191(4):973-979.
- [16] Kjaer P, Bendix T, Sorensen JS, et al. Are MRI-defined fat infiltrations in the multifidus muscles associated with low back pain? [J]. BMC Med, 2007, 5:2.
- [17] 欧阳林,徐玉琴,郑潜新,等.应用MRI研究腰背肌退变规律和特征[J].中华临床医师杂志(电子版),2009,3(9):69-73.
- [18] Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, et al. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat[J]. Am J Clin Nutr, 2002, 75(4):683-688.
- [19] Arpan I, Forbes SC, Lottb DJ, et al. T_2 -mapping provides multiple approaches for the characterization of muscle involvement in neuromuscular diseases: a cross-sectional study of lower leg muscles in 5~15-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. Nmr Biomed, 2013, 26(3):320-328.
- [20] Paalanne N, Niinimaki J, Karppinen J, et al. Assessment of association between low back pain and paraspinal muscle atrophy using opposed-phase magnetic resonance imaging: a population-based study among young adults[J]. Spine, 2011, 36(23):1961-1968.

(收稿日期:2018-05-15 修回日期:2018-08-09)